

HÄUFIGKEIT DER SERUMPROTEINE
(HAPTOGLOBINTYPEN, SYSTEM Gc, Gm (1), Gm (2)
UND Inv(1)) IN DER BUNDESREPUBLIK
UND IN DER DDR

Werner Thiess

1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548328_0029

Aus dem Institut für Anthropologie und
Humangenetik der Universität München
Direktor: der serologischen Abteilung:
Professor Dr. Dr. Schwarzfischer

HÄUFIGKEIT DER SERUMPROTEINE

(HAPTOGLOBINTYPEN, SYSTEM Gc, Gm(1), Gm(2)

UND Inv(1)) IN DER BUNDESREPUBLIK UND IN

DER DDR

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Werner Thiess
aus Hermannstadt/Siebenbürgen

München 1970

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr. Dr. F. Schwarzfischer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Spann

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.1970



Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit

Einleitung und Problemstellung

Haptoglobin-Serumgruppen

Allgemein-serologische Grundlagen
Methodik
Material
Technik der Serumgruppenbestimmung
Typendifferenzierung im Stärkegel
Problemstellung
Ergebnisse und Diskussion
Tabelle

Gruppenspezifische Komponente (Gc)

Überblick
Methodik und Untersuchungsgut
Tabelle
Ergebnis

Die Gm-Serumgruppen

Einleitung und Fragestellung
Das Testverfahren
Tabellen
Diskussion
Ergebnis

Literaturverzeichnis

E i n l e i t u n g

Während die ersten fünf Jahrzehnte der Gruppenforschung des Menschen fast ausschließlich mit Blutkörperchenmerkmale ausgerichtet gewesen sind, begann mit dem Aufschwung auf dem Gebiet der Elektrophorese eine neue Ära. Marksteine in dieser Ära sind die Entdeckung der Serumgruppen, deren Bedeutung fast analog den Verhältnissen in mehreren Blutgruppensystemen, die auf dem indirekten Antiglobulin-Test angewiesen sind, erst durch Einführung einer neuen Technik erkannt worden ist. Durch die immer feineren Differenzierungsmöglichkeiten der Eiweißkomponenten des Serums wurden für einzelne Fraktionen Polymorphismen und ihre genetische Grundlage entdeckt: So für die Haptoglobine, Gammaglobuline, gruppenspezifische Komponente, Ag- und Lp-Gruppen. In verschiedenen europäischen Ländern, an afrikanischer Bevölkerung und in Amerika wurden populationsgenetische Untersuchungen für die verschiedenen Systeme erhoben.

Auf Anregung von Prof. Dr. Saller habe ich versucht, eine Zusammenfassung aus den bisher veröffentlichten Literaturangaben über Frequenz und geographische Verteilung der Serumgruppen in der deutschen Bundesrepublik und in der DDR darzustellen.

In den letzten Jahren wurden genetisch gesteuerte Polymorphismen verschiedener Serumproteine beschrieben, von denen wir hier einige Faktoren der Gammaglobulin-Serumgruppen untersuchen und zwar für:

1. das Hp-System (POLONOVSKI und JAJLE)
2. das Serum-Protein Gc (HIRSCHFELD)
3. die Gammaglobulin-Gruppen Gm(a) - Gm(x) - Gm(b).
(GRUBB; HARBOE und LUNDEVALL; HARBOE)

Allgemein-serologische Grundlagen

Haptoglobine (Hp), 1938 von Polonovski und Jayle entdeckt, sind Serumeiweißfraktionen. Sie gehen mit Hämoglobin eine Verbindung ein und haben daher ihre Bezeichnung erhalten. Sie haben (ohne die Koppelung mit Hb) eine der ("klassischen") α_2 -Fraktion der Globuline entsprechende elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit und bilden einen Bestandteil dieser Fraktion (Jayle, Boussier und Bardin, Burtin). Nach Burtin können Hp in gealterten Seren auch im Bereich der β -Fraktion erscheinen; nach Jayle und Boussier handelt es sich dann um denaturiertes Hp. Die elektrophoretische Position des Hb-Hp-Salzpräzipitats korrespondiert mit dem β_1 (Janssen, Jayle, Boussier und Bardin).

Ohne Kenntnis des Hp-Begriffes hatten Moore u. Mitarb. eine mit der Zugabe von Hb zu Serum quantitativ übereinstimmende Zunahmen des γ -Globulinareals (in Phosphatpuffer) und analoge Vergrößerung des β -Areal (in Veronalpuffer) beschrieben. Grundmann und Fischer war eine papierelektrophoretische Vermehrung besonders der β und γ -Globulinanteile des Plasmas in Vollblutkonserven aufgefallen, Schleyer fand sodann bei Papierelektrophorese von Serum menschlicher Leichen eine Zunahme der β - und γ -Globulinfraktion in Veronalpuffer, als deren Ursache die fortschreitende Hämolyse erkannt wurde; zum Teil ließ sich dabei eine (offenbar für "hämolytische" Seren typische) Unterfraktion zwischen dem γ_1 - und γ -Globulin nachweisen. Eine Zunahme der α_2 - und β -Fraktion in hämolytischen Leichenserum beschrieben Paronetto und Ronchi.

Die Wanderungsgeschwindigkeit des Säuger-Hb an sich entspricht dem β -Globulin (Pittoni und Trivellato, Fine und Loeb), und der Hp-Hb-Komplex ist elektrophoretisch zum β -Bereich hin verschoben. Das β -Globulin

scheint selbst eine gewisse akzessorische Bindungsfähigkeit für Hb zu besitzen (Tombs).

Weitere Einsichten kamen von einer anderen Seite. Die Serumeiweißfraktionen lassen sich in zahlreiche Untergruppen aufspalten; es sind: $3\alpha_1$ -Fraktionen, bis $6\alpha_2$ -Fraktionen (Martin u. Mitarb., Smithies und Poulik, Scheiffarth u. Mitarb., Schwick), bis 7β -Fraktionen (Wiedermann, Martin, Scheiffarth, Schwick), insgesamt 13 Fraktionen zwischen γ -Globulin und Albumin (Pert u. Mitarb.), 19 Fraktionen bei Immunelektrophorese im Gel (Fontaine und Muller). Fine und Loeb erhielten mittels Stärkegel-Elektrophorese sogar neun zusätzliche Banden zwischen der sogenannten β_c - und der sogenannten langsamen α_2 -Fraktion von Smithies.

Dieser Autor beobachtete systematisch die Veränderungen der elektrophoretischen Zonen auf Zusatz steigender Hb-Mengen, setzte sie in Beziehung zu drei schon an nicht-hämolytischen Seren erkannten Grundtypen von Bandformationen im α_2 - β -Globulinbereich und wies bereits früh auf die Möglichkeit einer erbbedingten Typenverteilung hin; ihm ist die Determinierung der Hp-Fraktionen, ihre Identifizierung mit Jayles Haptoglobin und ihre Abgrenzung von den vielen anderen Eiweißfraktionen zu danken (allerdings entspricht die terminologische Lokalisation im Pherogramm der späteren Arbeiten von Smithies nicht der herkömmlichen Nomenklatur, und die Fraktionen liegen im Stärkegel etwas anders verteilt als bei anderen pherographischen Methoden). Etwa gleichzeitig hatte Tuttle den Effekt eines Hb-Zusatzes auf nichthämolytische Seren beobachtet, und Wieme die entstehende Veränderung der α_2 -Fraktion als Hp-Wirkung erkannt. Mit der Entdeckung von Smithies war zum ersten Male eine Voraussage von Smith und Glaister (1939) über die bevorstehende Individualdifferenzierbarkeit des menschlichen Serums verwirklicht.

Hp sind Glykoproteide von definiertem Molekulargewicht. Ihr Anteil beträgt zwischen 1% und 2% der Serumeiweiße (Jayle u. Mitarb., Allison und Rees). Sie sind im vierten Lebensmonat voll ausgebildet. Ihre physiologische Aufgabe ist offenbar die intravasale Bindung kleiner Mengen freier Hämoglobins.

Phänotypisch sind zu unterscheiden: Der (monomere) Hp-Typ "1-1" als eine zonenelektrophoretisch einheitliche Bande, der Typ "2-1" mit drei zusätzlichen Banden geringerer Laufgeschwindigkeit und der Typ "2-2" mit 3, maximal 4 (Allison und Rees), noch etwas mehr zur Kathode hin liegenden Banden, insgesamt sieben Hp-Fraktionen (Moretti, Boussier und Jayle). Nach Connell und Smithies lassen sich die gereinigten Hp als mindestens vier Komponenten für den Typ 2-1 und mindestens sieben Komponenten für den Typ 2-2 darstellen. Der Gesamtkomplex der drei Typen liegt bei der Global-Elektrophorese jeweils etwas näher zur Startlinie hin (Bearn und Franklin, ähnlich Klein und Knüchel und Hirschfeld 1960²). Die Typen 2-1 und 2-2 sind Ausdruck der Hp 2-Polymerie (Allison). Allison stellte noch einen Zwischentyp "2-1 M" mit relativ hohem Hp-1-Anteil auf, die Modifikation wurde von Connell und Smithies bestätigt. Galatius-Jensen (1958²) beschrieb einen seltenen Untertyp. Die Möglichkeit zusätzlicher Varianten deuten auch Smithies (1955) und Bearn und Franklin an. Die lokalisatorischen Befunde der verschiedenen Autoren sind übrigens nicht ganz einheitlich.

Qualitativ bestimmt werden die Hp überwiegend auf der Grundlage ihrer Bindung an zugesetztes Hb mittels einer der Peroxydase-Reaktionen, also als Hp-Hb-Komplexe, sei es im Stärkegel nach Smithies oder papierelektrophoretisch (Poulik und Smithies) oder im Agrar-Gel (Hirschfeld 1959). Mit immunologischen Methoden sind die Hp bisher nicht oder nur schlecht trennbar (Hirschfeld 1960), wohl aber mittels

Analyse der α_2 -Fraktion in der Ultrazentrifuge nach Zufügen von Hb (Bearn und Franklin, Fine und Battistini) oder durch Zinkpräzipitation der Hp-Hb-Komplexe (Kluthe u. Mitarb.).

Vererbungsmodus: Smithies hatte aus dem zunächst noch kleinen Familienmaterial geschlossen, daß die drei Hp-Typen durch ein einziges Genpaar bedingt seien, dessen beide Allele Hp^1 und Hp^2 sich zu den drei Genotypen 1-1, 2-1 und 2-2 kombinieren. Bei diesem kodominanten Erbgang sind also die Genotypen wie beim MN-System jederzeit erkennbar. Durch umfangreiche Zwillings- und Familienuntersuchungen von Galatius-Jensen, Mäkelä u. Mitarb. und Barnicot u. Mitarb. wurde die Hypothese von Smithies im wesentlichen bestätigt. Es gibt aber auch einige Modifikationen, so eine Ahaptoglobinämie (O-Typ), für deren Entstehung sowohl eine genetische Grundlage als auch ein vorübergehender Umweltseinfluß (Auswirkung bestimmter Krankheiten) zur Debatte steht und ein modifiziertes Hp^2 -Gen, das zusammen mit dem Gen Hp^1 den Typ "2-1 (mod)" bildet. Mithin dürfte eine Reihe von bisher drei oder vier bekannten Allelen: (Hp^0), $Hp^2_{(mod)}$, Hp^1 und Hp^2 existieren, von denen bei einem Individuum jeweils zwei am gleichen Chromosomenlocus vorhanden sind.

Methodik

Prinzip: Zu Serum wird soviel Hb-Lösung zugesetzt, daß die Hb-Bindungsfähigkeit der Hp (maximal 140 mg/100 ml Serum) erschöpft wird, und das Überschuß-Hb ungebunden bleibt. Das Serum-Hb-Gemisch wird elektrophoretisch getrennt, das Medium wird angefärbt und zeigt die Hp-Hb-Komplexe. Die Banden des Überschuß-Hb (in der β -Fraktion und der Methämalbumin-Komplex) liegen in Veronal- oder Boratpuffer anodenwärts, in Phosphatpuffer im γ -Globulinbereich.

Material:

Das Ausgangsmaterial für die Untersuchungen stellen Serumproben, die in den Blutbanken der verschiedenen Bundesländer untersucht wurden. Dabei möchten wir darauf hinweisen, daß die Anzahl der Stichproben aus der uns zur Verfügung stehenden Literatur nicht konstant ist, und in jedem Bundesland verschieden hoch ist. Der größte Teil des Materials stammt aus Blutspendeaktionen, die in den verschiedenen Blutbanken der Städte innerhalb der einzelnen Bundesländer durchgeführt werden. Bei den verwendeten Proben der Blutbank handelt es sich um sogenannte Gelegenheitsstichproben, d.h. es wurde hier keine Aufteilung und Sondierung des Untersuchungsgutes nach verschiedenen Gesichtspunkten vorgenommen. Ebenso wurde der Geschlechtsunterschied und die Altersstufen außer Acht gelassen, abgesehen davon, daß Kinder ausgeschlossen waren. Schließlich darf auf Grund der üblichen Bedingungen, die für Blutspender gelten, angenommen werden, daß es sich um gesunde Probanden handelt. Der andere Teil des Untersuchungsgutes stammt von Probanden, die im Rahmen der anfallenden forensischen Gutachten untersucht wurden.

Insgesamt wurden Seren von 32 362 Probanden verwendet und die Häufigkeit der Phänotypen Hp 1-1, Hp 2-1, Hp 2-2 und der Genfrequenz errechnet sowie eine geographische Karte bezüglich der Verteilung des Gens Hp¹ aufgestellt.

Technik: Bei den meisten Untersuchungen wurde die von Baitsch angegebene Methodik in Laufträgern angewandt; 0,2 ml Serum wurden mit 0,01 ml (= 5 %) Hb-Lösung (etwa der 30fachen Menge der Hp-Hb-Sättigung) versetzt. Das Stärkegel wurde nach der Originalvorschrift der Connaught Medical Research Laboratories (University of Toronto) in Boratpuffer zubereitet. Klemmenspannung 330 V, Spannungs-

abfall im Gel 6 V/cm, Trennzeit acht Stunden. Nach der Elektrophorese wurden die Gelstreifen horizontal halbiert und auf Glasplatten ausgelegt. Die Färbeflüssigkeit wurde mit einem Glasstab aufgestrichen. Färbung entweder mit Benzidin (1g in 15 ml 50 % Essigsäure + eine Spur 30% H_2O_2) oder mit Dianisidin (3-3-Methoxybenzidin) zu 0,2 g in 3 ml 50% Essigsäure + H_2O_2 wie oben. Die (erst grünliche, dann bräunliche) Dianisidinfärbung ist im Gegensatz zu der Benzidinfärbung unter Luftabschluß (Wasser) sehr lange haltbar.

Typendifferenzierung im Stärkegel

Typ 1-1: Diesseits des α_2 -Methämalbuminbereiches keine Anfärbung (die unmittelbar am Anfang dieses Bereiches liegende 1-1-Bande verschmilzt gelegentlich mit dem α_1 -Hb-Komplex des freien Hb). Bei einem als "1-1" determinierten Typ kann auch einmal eine Oligo- oder Ahaptoglobulinämie vorliegen (Prokop). Fehlen der Hp-1-Bande ist bei der üblichen Technik nicht zu erkennen, da das ungebundene Hb und der Hp-1-1-Hb-Komplex eng beieinander liegen. Eine Differenzierung ist nur bei elektrophoretischer Trennung im Phosphatpuffermilieu möglich (Laurell), da das freie Hb dann kathodenwärts von der Startlinie wandert, so daß die 1-1 Zone "demaskiert" wird.

Typ 2-1: Kathodenwärts vom "freien" Hb eine kräftige ("führende") und zwei bis drei schwächere Banden.

Typ 2-2: Die "führende" Bande stark abgeschwächt oder nicht dargestellt, auch ist der Abstand zwischen den (drei bis vier) Hp-Hb-Banden und dem Überschuß-Hb vergrößert. Eine relativ kräftige Bande kann im Zentrum des α_2 -Bereiches liegen.

Problemstellung:

Die Populationsgenetik befaßt sich mit dem genetischen Aufbau einer Population in Hinsicht auf ein oder mehrere Merkmale und sucht nach den Evolutionsfaktoren, die in dieser Population und an dem betreffenden Merkmal wirksam waren bzw. sind.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Fragen zur Populationsgenetik der Serumgruppen an der deutschen Bevölkerung einschließlich des Territoriums der Deutschen Demokratischen Republik. Es geht dabei darum, anhand der veröffentlichten Zahlen über Verteilung der verschiedenen Hp-Polymorphismen Frequenz und deren geographische Verteilung zu ermitteln. Dabei soll festgestellt werden, ob die Phänotypen Hp 1-1, Hp 2-1, Hp 2-2, bzw. die Allele Hp 1 und Hp 2 in deutschen Bundesländern in ihrer Verteilung eine völlige Homogenität zeigen oder ob zwischen den einzelnen Bundesländern Unterschiede in der Häufigkeit der verschiedenen Typen auftreten.

Weitere Voraussetzungen:

Es wurde für die durchgeführte Untersuchung ferner vorausgesetzt, daß die Hp-Faktoren von Gen zum Phän eine regelmäßige Manifestierung zeigen und daß sie sich der Umwelt gegenüber als stabil erweisen.

Der Erbgang würde sich folgendermaßen darstellen lassen:

Genotypus	Phänotypus
Hp^1/Hp^1	Hp 1-1
Hp^2/Hp^1	Hp 2-1
Hp^2/Hp^2	Hp 2-2

Ebenfalls wurde keine Alterabhängigkeit und kein Geschlechtsunterschied festgestellt. Nur bei Neugeborenen ist der Typus noch nicht hinreichend differenziert, so daß der Typ lediglich bei 10% der Neugeborenen bestimmt werden kann. Im Laufe der ersten 6 Lebensmonate entwickelt sich dann bei der Mehrzahl der Kinder der individuelle Hp-Typus. Der Typus Hp 1-1 tritt dabei schon früher in Erscheinung als die Typen Hp 2-2 und Hp 2-1 (Galatius-Jensen, Fine et al. sowie Tuttle Allison et al.)

Population	Autor	N	1-1	2-1	2-2	Genfrequenz
1) Württemberg	Baitsch et	948	16,8	44,9	38,3	0,394
2) Rheinland-Pfalz	Walter, unveröffentlicht	1043	15,7	46,9	37,0	0,396
3) Bayern	Baitsch, Liebrich	7694	16,1	47,0	36,9	0,396
4) Westfalen	Baitsch-alteri	1066	16,9	46,6	37,0	0,398
5) Nordrhein-Westfalen	Wichmann	1253	17,6	45,5	36,9	0,404
6) Frankfurt	Lange	414	19,6	49,7	30,7	0,445
7) Hessen	Heide	75	22,7	46,7	30,6	0,460
8) Berliner	Serfas, alteri	3626	14,7	46,9	38,4	0,378
9) Halle	Serfas	1000	14,2	45,8	40,0	0,375
10) Dresden	Thomas, Kampf	2100	19,7	49,8	30,5	0,449
11) Rostock, Schwerin	Göhler	3403	16,5	48,4	35,1	0,407
12) Heidelberg	Klein	703	16,8	50,6	32,6	0,418
13) Nordrhein-Westfalen	Wichmann	1468	16,9	46,5	36,6	0,401
14) Südwest-Deutschland	H. Walter	1568	15,4	47,7	36,9	0,393
15) Leipzig	Vetter, Serfas	3500	17,6	53,34	29,06	0,443
16) Berliner	Serfas, Schubert		14,1	47,4	38,5	0,378
17) Bonner	U.Steifer	2501	17,1	46,9	36,0	0,378
		32362	5364	15596	11402	0,4067
			16,58%	48,19%	35,23%	

Die Verteilung der Serumfaktoren des Hp-Systems in Deutschland

Es wurde die Häufigkeit der Haptoglobintypen und die Genfrequenz an 32.362 Deutschen untersucht. Es ergab sich folgende Verteilung innerhalb des Haptoglobinsystems:

5364 oder 16,58 %	waren Hp 1-1 Merkmalträger
15596 oder 48,19 %	" Hp 2-1 "
11402 oder 35,23 %	" Hp 2-2 "

Wie beim Blutgruppensystem MN sind auch in diesem System Phänotypen = Genotypen. Die Genfrequenz errechnet sich nach folgender Formel

$$Hp^1 = \frac{(Hp1-1) + \frac{1}{2} (Hp2-1)}{(Hp1-1) + (Hp2-1) + (Hp2-2)}$$

Sie beträgt bei Zusammenfassung aller Untersuchungen 0,4067 für Hp^1 .

Die geographische Verteilung des Faktors Hp^1 zeigt eine relative Durchschnittsverteilung in allen Bundesländern. Rheinland, Hessen und Sachsen zeigen eine überdurchschnittliche Verteilung, während im Raum Berlin eine unterdurchschnittliche anzutreffen ist. Das ist insofern ein Widerspruch, als aus vergleichenden Blutgruppenforschungen hervorgeht, daß östliche Gebiete nie -inter se- von der Gleichverteilung differieren, daß sie einestails unterdurchschnittliche, anderenteils überdurchschnittliche Verteilung aufweisen. Diese Ergebnisse werden sich meines Erachtens durch weitere Untersuchungen bzw. durch ein größeres Zahlenmaterial aus Gebieten der DDR aufklären lassen müssen. Weitere Einzelheiten sind aus der Genkarte ersichtlich.



Verteilung der Genfrequenz des Hp-Systems in Deutschland

Durchschnitt für Hp ¹	$\bar{x} = 0,4067$	nicht eingezeichnet
Werte	$> 0,41$	als "
Werte	$< 0,39$	als — "

Gc-Serumgruppen

1959 entdeckte Hirschfeld durch Anwendung einer gering modifizierten Technik der Immunelektrophorese einen bis dahin unbekannten Polymorphismus eines Serumproteins im Bereich der α_2 -Globuline. Dieser Polymorphismus ist genetisch gesteuert; er ist unabhängig von den inzwischen sehr gut bekannten Haptoglobin-Serumgruppen, die ebenfalls zur α_2 -Fraktion gehören. Dieses von Hirschfeld als Gc-Faktor (group specific component) bezeichnete Serumprotein ist höchstwahrscheinlich identisch mit dem Postalbumin-Komponentensystem von Smithies (Schultze 1961), das ebenfalls einen (mit der Stärkegelelektrophorese) nachweisbaren Polymorphismus zeigt; Hirschfeld hatte schon 1960 die Vermutung ausgesprochen, daß diese beiden Polymorphismen (Gc-Faktor und Postalbumine) identisch sind. Nach allen bisher vorliegenden Untersuchungen ist das Gc-System unabhängig von den bekannten Blutgruppen-Systemen, den Haptoglobinen, den Transferrinen, den Gm-Faktoren und den Cholinesterasegruppen. Kopplungsuntersuchungen sind

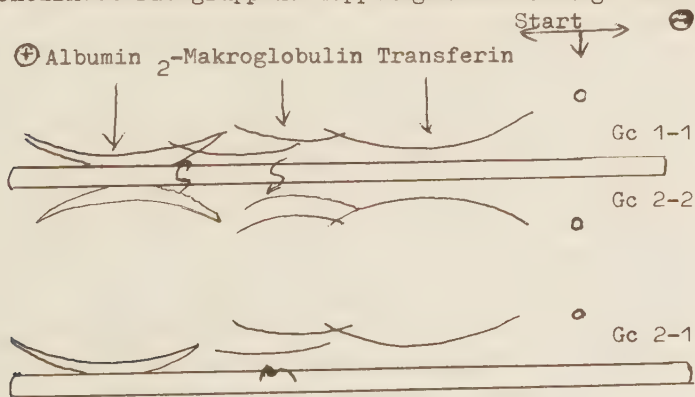


Abb. 1: Schematische Darstellung der Phänotypen Gc1-1, Gc2-1 und Gc2-2 und ihrer Lage zu einigen anderen Serumproteinen (nach Cleve und Bearn 1961)

bisher noch nicht bekannt.

Bei Anwendung der Immunoelektrophoresetechnik (siehe Methodik) lassen sich drei verschiedene, unterschiedlich häufige Varianten dieses Proteins nachweisen (abb. 1): Eine schnell anodisch wandernde (Gc-1-1), eine langsam wandernde (Gc2-2). Beide Typen sind jeweils offensichtlich homogene Proteinfractionen; sie zeigen in mehr anodischer (Gc1-1) oder mehr kathodischer Lage (Gc2-2) eine gleichmäßig gebogene Präzipitatlinie mit einem Diffusionszentrum. Der Typus Gc 2-1 ist gekennzeichnet durch einen langgestreckten Präzipitabogen, der sich über den gesamten Bereich der beiden Typen Gc 1-1 und Gc 2-2 hinzieht und deutlich zwei Diffusionszentren erkennen läßt; hier liegen also zwei verschieden schnell gewanderte Proteinfractionen vor.

Dieser Polymorphismus wird nach Hirschfeld, Jonsen und Rasmuson (1960) durch zwei Allele, Gc^1 und Gc^2 , gesteuert, die in ihren möglichen paarweisen Kombinationen die drei Phänotypen Gc1-1, Gc2-1 und Gc2-2 bedingen. Nach dieser formalgenetischen Hypothese wird vorausgesetzt, daß die Allele auf Autosomen lokalisiert sind. Ob es neben diesen häufig vorkommenden Allelen noch weitere (offensichtlich seltene) Allele gibt, läßt sich bisher noch nicht sicher entscheiden; vereinzelt wurden atypische konfigurierte Muster gefunden (Cleve und Bearn 1962, Hirschfeld 1962, eigene unpublizierte Beobachtung), deren formalgenetische Interpretation aber noch nicht möglich ist. Familienuntersuchungen (Hirschfeld 1960, Cleve und Bearn 1961, Jenssen und Baitsch 1962) bestätigen diese Hypothese der zwei Allele an einem Genort. Die drei genannten Phänotypen Gc1-1, Gc2-1 und Gc2-2 sind eindeutig voneinander zu unterscheiden; es liegt also weder ein sogenannter rezessiver noch ein dominanter Erbgang der klassischen Formalgenetik vor. Das Muster Gc1-1 repräsentiert

nach dieser 2-Allelen-Hypothese die homozygote Konstellation Gc^1/Gc^1 , die Form $Gc\ 2-2$ die homozygote Kombination Gc^2/Gc^2 . Der Typus $Gc\ 2-1$ beruht auf der Heterozygotie der Gene Gc^1 und Gc^2 .

Einige chemische und physikalische Eigenschaften dieses Serumproteins sind durch Schultze und Mitarbeiter (1962) geklärt worden: Bei der Plasmafraktionierung nach dem kombinierten Ammonsulfat-Aluminiumhydroxydverfahren fand man die Gc-Proteine in der Fraktion N IV und V angereichert. Diese Fraktion wurde mit Ammonsulfat (bis 60 %) abgesättigt. Die erhaltene Fällung wurde nach Lösen salzfrei dialysiert, die in Lösung gebliebenen Pseudoglobuline wurden mit Rivanollösung gefällt. Danach erfolgte die Isolierung und Reindarstellung der Gc-Proteine mit Hilfe der präparativen Zonenelektrophorese. Die chemische Analyse ergab einen Gehalt von 2 % Hexosen, 2 % Hexosamin, 0,2 % Fucose, einen Proteinanteil (Biuretmethode) von etwa 96 %; es fanden sich ferner 3,8 % Tyrosin und 0,8 % Tryptophan. Das gereinigte Gc-Protein ist fällbar mit Ammonsulfat (2 % Eiweiß, pH = 5,0) bei 50-60 % Sättigung. Durch Trichloressigsäure wird es ebenfalls gefällt. In 0,6 M Perchlorsäure ist es unter Opaleszenz löslich. Nach Reindarstellung sedimentiert die Gc-Fraktion in der Ultrazentrifuge mit $S_{20w}^{1\%} = 3,7$. In der Papierelektrophorese wandert es bei einem pH = 8,6 zwischen den a_1 und a_2 -Globulinen. In der Stärkegelelektrophorese lassen sich unterschiedliche Banden in der Postalbuminfraktion nachweisen, deren erste nichts mit dem Gc-System zu tun hat; die zweite Bande besteht aus dem schneller wandernden Gc 1-1, die dritte aus dem Gc 2-2. In dem Bereich der Banden 2 und 3 finden sich jedoch nicht ausschließlich die Gc-Varianten, sondern noch andere Serumproteine, in der 3. Bande zum Beispiel das a_2 -HS-Mukoid. In der Immunelektrophorese bietet das rein dargestellte Gc-Protein aus Sammelplasma bei Verwendung eines nahezu spezifischen Anti-Serums einen ein-

heitlichen, gestreckten Präzipitatbogen (Gc2-1). Bei Behandlung der rein dargestellten Gc-Fraktion des Serums mit Neuraminidase aus Kulturfiltrat von *Corynebacterium diphtheriae* tritt keine Änderung der elektrophoretischen Beweglichkeit ein: Im Gegensatz zu anderen bekannten α_2 -Globulinen dürften die Gc-Proteine sonach keine Neuraminsäurederivate enthalten. Die Unterschiede zwischen den Proteinen vom Typus Gc 1 und Gc 2 beruhen wahrscheinlich auf Unterschieden in der Primärstruktur der Peptidkette, die ihrerseits wieder bedingt sind durch spezifische Änderungen der zugrundeliegenden genetischen Information. Welcher Art die Unterschiede in der Protein-Primärstruktur sind, ist bislang noch nicht bekannt.

Methodik

Agargel-Immunoelktrophorese in der Mikrotechnik nach Scheidegger (1955); Veronal-Lactat-Puffer nach Laurell, Laurell und Skoog (1956), pH = 8,6. Laufzeit der Elektrophorese 90-120 Minuten bei einem Spannungsabfall von ca. 7 V/cm. Verwendetes Antiserum: Anti-Gc-Serum vom Pferd, Op. Nr. 3438, von den Behring-Werken AG, Marburg/Lahn. Das Antiserum enthält Antikörper gegen den Gc-Faktor, Albumin und α_2 -Makroglobulin sowie gegen das α_1 -Lipoprotein; diese Antikörper stören die Diagnose der Gc-Faktoren nicht, sie erleichtern vielmehr die Lokalisation des spezifischen Gc-Präzipitats, das sich regelmäßig durch seine dem Antiserum-Bassin nahe Lage scharf vom α_2 -Makroglobulin-Präzipitat abhebt. Polyvalente Antiseren vom Pferd und Kaninchen enthalten fast regelmäßig auch Antikörper gegen den Gc-Faktor; derartige Antiseren sind deshalb grundsätzlich wohl auch brauchbar. Durch die Vielzahl der Präzipitatlinien im Bereich der α_1 - α_2 -Globuline wird die Diagnose des individuellen Gc-Typus erschwert, jedoch nicht unmöglich gemacht.

Tabelle für das Gc-System

Population	Autor	N	1-1	2-1	2-2	Gc ¹
1) Bayern	Baitsch Jenssen	208	57,25	32,65	10,1	0,736
2) Bayern	Jenssen	962	54,16	39,41	6,33	0,74
3) Bayern	Rasch	3297	53,77	39,22	7,01	0,7338
4) Oberbayern	Schwarz- fischer	1106	52,62	40,24	7,14	0,7274
5) Freiburg	Baitsch, al.	485	55,57	39,19	5,23	0,748
6) SWD	Walter et al.	747	60,5	34,5	5,0	0,778
7) Marburg	Wendt, Theile	769	53,43	38,98	7,59	0,73
8) Marburg	H.Hoppe	745	52,75	39,87	7,38	0,72685
9) Bonn	Heifer	639	51,97	37,91	10,12	0,71
10) Schleswig- Holstein	Stürner	400	50,0	41,0	9,0	0,705
11) Berlin	Prokop Schlesinger	9631	51,24	37,38	11,37	0,70
12) Berlin	Prokop	854	52,70	38,45	8,85	0,72
Total		19843	52,64	38,10	9,26	0,7168

Untersuchungsgut

Das Untersuchungsgut setzte sich, genauso wie bei den anderen Erhebungen der übrigen Serumgruppen, aus un-
ausgesuchten Blutspendern und Patienten, sowie Probanden
für Vaterschaftsgutachten, zusammen. Es wurde die Häufig-
keit der Genfrequenz des Gc-Systems in Deutschland unter-
sucht. Das Gc-System wird unabhängig von anderen Serumgrup-
pen vererbt (Hirschfeld).

Die Merkmalseigenschaften wurden an 19843 Deutschen
untersucht und ergaben folgende Verteilung innerhalb des
Gc-Systemes:

10443 oder 52,64 %	waren Gc1-1 Merkmalsträger		
7562 oder 38,10 %	"	Gc2-1	"
1838 oder 9,26 %	"	Gc2-2	"

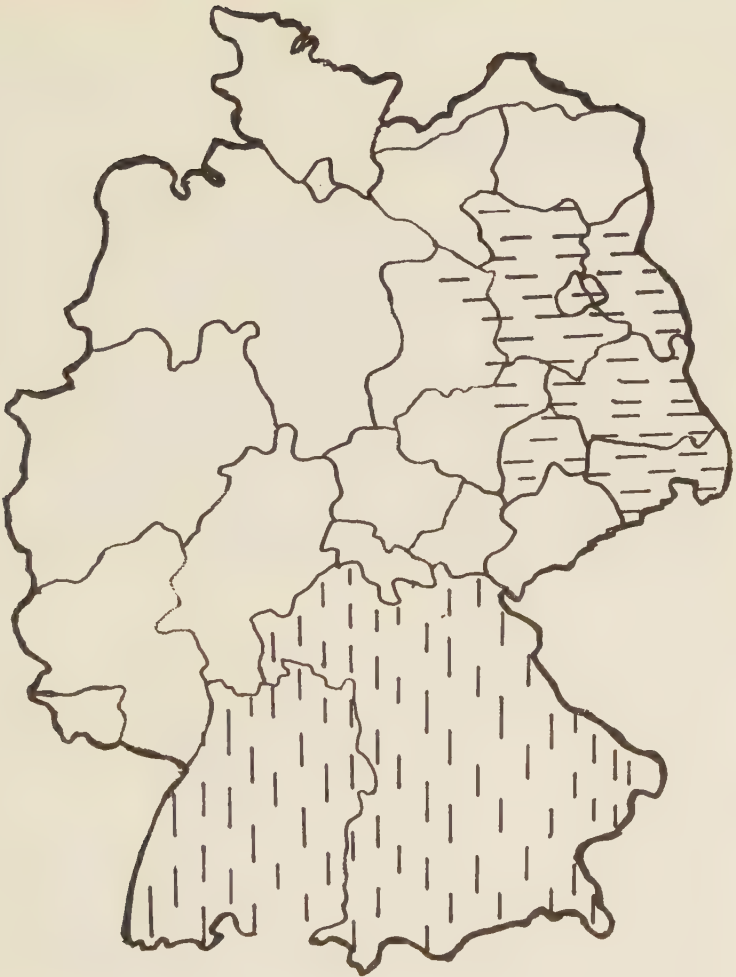
Ebenso wie beim MN-System der Blutgruppen sind
auch hier Phänotypen = Genotypen. Die Genfrequenz errech-
net sich daher nach der gleichen Formel. Sie beträgt für
 $Gc^1 = 0,7168$.

Ergebnis

Die Geographische Verteilung zeigt eine Zunahme
des Gen Gc^1 von Ost nach West und Nord nach Süd. Die Un-
terschiede traten deutlicher hervor je größer das Zahlen-
material war. So war Gc^1 bei 9631 Probanden in Berlin 0,70,
in Bayern bei 3297 Personen 0,733.

Werte wie 0,778 in Südwestdeutschland müssen auf eine zu
geringe Anzahl der Probanden zurückgeführt werden.

Es ist zu erwarten, daß die hier ermittelten Werte in na-
her Zukunft noch ergänzt werden und geringfügige Verschie-
bungen zeigen werden. Das Zahlenmaterial der DDR bezieht
sich hauptsächlich auf den Raum Berlin.



Verteilung der Genfrequenz des Gc-Systems in Deutschland

Durchschnittswert	0,7168	nicht eingezeichnet
Werte über	0,72	als I "
Werte unter	0,71	als — "

GM-Serumgruppen

I. Einleitung und Fragestellung

Das Blutserum bestimmter Patienten mit primär-chronischer Polyarthrititis agglutiniert Rh-positive Erythrozyten, die mit einem passenden inkompletten Anti-D-Serum beladen sind. Grubb hat entdeckt, daß ein Teil der menschlichen Seren einen Faktor enthält, der diese Agglutination verhindern kann. Grubb und Laurell wiesen nach, daß es sich bei diesem Faktor um einen Bestandteil der γ -Globulin-Fraktion des Serums handelt, und nannten ihn deshalb Gm(a). Sie machten erste Angaben über die Häufigkeit von Gm(a+)- und Gm(a-)-Individuen bei Schweden und Eskimos und zeigten, daß die Anwesenheit des Faktors Gm(a) von einem dominanten Gen abhängt.

Im Anschluß an diese Veröffentlichungen wurden rasch weitere derartige Faktoren entdeckt: Harboe (1959) fand den Faktor Gm(b); Harboe und Lundevall (1959) entdeckten Gm(x), Steinberg, Giles und Stauffer (1960) Gm-like und Brandtzaeg, Fudenberg und Mohr (1961) den Faktor Gm(r); Thomas und Kampf (1961) berichteten über die Auffindung eines weiteren Faktors, den sie Gm (D) nannten; Ropartz, Lenoir und Rivat (1961) beschrieben den Faktor InV(a); Steinberg, Wilson und Lanset (1962) entdeckten InV(b). Kürzlich meldeten Ropartz, Rivat und Rousseau (1962) die Auffindung zweier weiterer Faktoren, Gm(e) und InV(I).

Alle bisher beschriebenen Teilfaktoren zeigen einen autosomal-dominanten Erbgang. Dabei sind die Faktoren des Gm-Systems sehr wahrscheinlich an einem anderen Genort lokalisiert als die Faktoren des InV-Systems. (Über Gm-like und Gm(D) besteht diesbezüglich noch keine Klarheit.)

Das InV-System, Gm-like, Gm(e) und das bisher nur von den Entdeckern beschriebene Gm(D) haben wir außer Betracht gelassen. Für die restlichen Faktoren des Gm-Systems konnte eine überzeugende genetische Gesamthypothese noch nicht formuliert werden. Dies beruht einmal darauf, daß die Formulierung derartiger Hypothesen mit der Entdeckung weiterer Faktoren bisher nicht Schritt halten konnte. Zum anderen erschweren Rassenunterschiede und extrem selten vorkommende "Ausnahmen" die genetische Interpretation. Die Frage der forensischen Anwendung der Gammaglobulin-Gruppen wird ausführlich behandelt. Eine zusammenfassende genetische Beurteilung der Gammaglobulin-Gruppen wird aber auch durch die Tatsache erschwert, daß noch kein Untersucher alle Teilfaktoren des Gesamtsystems gleichzeitig an einem Material bestimmen konnte. Dies war bisher wegen der erheblichen Schwierigkeiten bei der Beschaffung geeigneter Testsysteme unmöglich.

Das Testverfahren

Der Gm-Test kann nach den verschiedenen bekannten Verfahren im Röhrchen oder auf der Platte durchgeführt werden. Verschiedene Untersucher bevorzugten Glasplatten, um über einen Leuchtkasten die Agglutination besser beurteilen zu können. Genauere methodische Angaben sind aus der Literatur zu ersehen (Grubb und Laurell, Mäkelä und Tiilikainen, ferner Harboe 1959, Linnet-Jepsen, Galatius-Jensen und Hauge 1958). Nach mehreren Literaturangaben hat der mit der Materie vertraute Untersucher den Eindruck, daß es sich beim Gm-Test um einen technisch schwierigen Test handelt. Das ist aber nicht der Fall. 1961 hat Fünfhausen ein einfaches Verfahren angewendet. Er benutzt wie Harboe und Lundevall den Objektträgertest und findet die von Lauer und Hoppe angegebenen Plexiglasplättchen für den Gm-Test gut geeignet. Später wurden besondere Plättchen angegeben,

die praktisch wie Lauer-Hoppe-Plättchen aussehen, nur den großen Vorteil haben, daß die einzelnen Reaktionsbahnen durch Zwischenstege getrennt sind, so daß die Reaktionsgemische nicht zusammenlaufen können.

Vorgehen: Die zur Untersuchung kommenden Seren werden ohne weitere Behandlung verdünnt und als Mikrotropfen aufgetropft. Die von Prokop und Bundschuh empfohlene Verdünnung 1:4 ist wohl eher deshalb ungünstig, weil die nicht Anti-Gm-spezifischen Gammaglobuline als Supplement wirken und die beladenen O Rh⁺ Erythrozyten konglutinieren können. Dadurch entstehen falsche negative Resultate (Titerbestimmung bei Göhler (1963)). Dagegen ist das Gm(+)-Reagieren unverdünnter Normalseren der Eigenschaft Gm(-) nur bei Verwendung von Ragg-Seren zu befürchten. Verschiedene Untersucher verlangten für gutachtliche Belange die Untersuchung in zwei verschiedenen Verdünnungen! Dann wird 1 Mikrotropfen des Anti-Gm(a)-Serums hinzugefügt, und zwar in geeigneter Verdünnung. Es ist wichtig, daß das zu untersuchende Serum verdünnt wird, da bei konzentrierten Seren auch Gm(a-)-Typen etwas hemmen können, weil wahrscheinlich der Unterschied im Gm-Gehalt zwischen Gm(a+)-Seren und Gm(a-)-Seren kein absoluter ist, sondern offenbar auch Gm(a-)-Seren einen gewissen kleinen Gehalt an Gm besitzen. Die Hemmwirkung von Gm(a+) ist aber mindestens zehnmal größer. Die beiden Reaktionspartner werden nun miteinander vermischt. Nach einigen Minuten können dann die in Aufschwemmung befindlichen sensibilisierten Erythrozyten hinzugetropft werden. Es wird erneut vermischt, und das Reaktionsgemisch wird für 1 Stunde (bis 1 1/2 Std.) in den Eisschrank gestellt. Zum Ablesen werden die Plättchen gekippt, und die Reaktionen stellen sich deutlich dar.

Ein besonderes Verfahren zur Bestimmung der Gm-Typen wurde von Lawler angegeben. Der Test geht von der Beobachtung aus, daß die durch ein präzipitierendes Serum

ausgelöste Agglutination verschwindet, wenn ein Gm(a+)-Serum zugesetzt wird. Das Serum, das hinzugefügt wird, ist vorher 1:4 bis 1:8 zu verdünnen. Die Reaktion soll schnell eintreten und mit bloßem Auge zu beobachten sein. Fünfhausen konnte sich von der Zuverlässigkeit dieses Verfahrens nicht überzeugen, doch ist es immerhin möglich, daß hier die Reaktionspartner eine besondere Rolle spielen.

Von besonderem Interesse sind die Versuche, den Gm-Test unter Zuhilfenahme anderer Trägerpartikelchen durchzuführen. Wohl ein Hauptgrund, der zu solchen Bemühungen Anlaß gibt, ist der Umstand, daß wirklich gute, für den Gm-Test (mit Ausnahme für Gm(a)) geeignete Anti-Rh-Seren zu den ausgesprochenen Seltenheiten gehören. Möglicherweise hilft daher ein Verfahren weiter, für das Anti-Rh-Seren nicht erforderlich sind. 1962 haben Epstein und Fuderberg ein solches Verfahren angegeben. Die Autoren verwenden als Trägerpartikelchen Schaferythrozyten, welche sie nach der bekannten Methode von Boyden mit einer Tanninlösung (1:40 000) vorbehandeln und schließlich mit menschlichem 7S-Globulin beladen. Das 7 S-Globulin wird durch eine näher angegebene chromatographische Technik gewonnen. Vor der Beladung muß dieses Präparat auf +56°C erwärmt werden. Leider sind handelsübliche Gammaglobulin-Präparate für diesen Test ungeeignet. Ropartz und Mitarbeiter fordern ein neues Bild des Serumpolymorphismus, als sie tannierte Zellen mit reinem γ C beluden. Diese Zellen wurden von 0,65% der Normalseren agglutiniert, und diese Agglutination von 11% der Normalseren gehemmt. Es werden zwei Phänotypen angenommen: Btl (+) (Inhibitor) und Btl (-) (Ropartz und Mitarb., 1964).

Population	Autor	N	Gm(a+)	Gm(x)	Gm(b)	Gm(a+x+)	Gmb(a+x+)	Gm(a-x-)	Gm ^a	Gm ^{ax}	Gm ^b
Dresden	Ritter		45,60								
München	Ritter		47,16								
München	Schwarz- fischer	2307	48,30								
Heidel- berg	Ritter		47,50								
Freiburg	"		49,15								
Mainz	"		49,20								
Hamburg	"	6074	49,82								
Berlin	"		49,87								
Leipzig	"		54,82								
Marburg	"		55,50								
Magde- burg	Brand- städter	1002	55,20								
SWD	Walter et al.	493	43,80								
Berliner	Fünf- hausen	2638	48,50								
Hessen	Deicher	1666	50,50								
München	Ritter			18,37							
München	Schwarz- fischer	1078		19,83							
Freiburg	Ritter			19,49							
Mainz	"			31,60							
Marburg	"			33,30							
Berliner	Fünf- hausen	399		22,30							
Hessen	Deicher	526		19,58							
Hessen	"	270			92,20						
SWD	Walter et al.	965				26,30	29,20	44,30	0,191	0,143	0,666
Deutsche	Repertz	131				17,50	26,80	55,70	0,067	0,092	0,741
Freiburg	Baitsch	118				29,70	19,50	50,80	0,184	0,103	-

Der Übersicht wegen werden nur Prozentzahlen angegeben. Bei einigen Untersuchungen waren die absoluten Zahlen nicht zu ermitteln. Sie stammen aus einer Arbeit von Ritter und wurden bei Schwarzfischer zitiert.

Diskussion

Durch die jährlich neu entdeckten Faktoren im Gm-System ist die Gewinnung eines großen Zahlenmaterials problematisch geworden. Anfänglich waren, wie aus vorausgehendem ersichtlich, nur die Gruppen Gm(a+) und Gm(a-) bekannt. Die neu entdeckten Faktoren konnten in den alten Stichproben nicht wieder ermittelt werden und so ergibt das populationsgenetische Untersuchungsmaterial das Bild einer sich aufstockenden Pyramide mit relativ breiter Basis und schmaler werdender Spitze, wobei die Basis den zuerst entdeckten Faktoren entspricht, die Spitze den hinzukommenden.

Dieses Bild wurde versucht in der angeführten Tabelle zu erhalten. Das Untersuchungsgut der zuerst entdeckten Faktoren läßt daher populationsgenetisch exaktere Aussagen zu als die erst neu hinzugekommenen. Dies ist auch eine Frage der Untersuchungstechnik als auch der Bedeutung der Serumtypen in der forensischen Medizin.

Populationsgenetische Aussagen über Verteilung neu entdeckter Faktoren sind jeweils nur für beschränkte Populationen zulässig. So habe ich mich darauf beschränken müssen, das bisher veröffentlichte deutsche Material aufzuführen und in einer Tabelle darzustellen.

Die Nomenklatur ist die der Originalarbeiten.

Ritter schreibt in seinen Untersuchungen, daß die Häufigkeit der Phänotypen von Gm(a) in Deutschland von Nord nach Süd und West nach Ost abnimmt. Dies kann aus vorliegenden Untersuchungen bestätigt werden.

Ergebnis

Es wurden Untersuchungen über die Gammaglobulingruppen Gm(a), Gm(b), Gm(x), Gm(r) die in der deutschen Literatur veröffentlicht sind erfaßt und zusammengestellt. Eine Analyse hinsichtlich der geographischen Verteilung ist infolge des geringen Zahlenmaterials noch nicht möglich, doch scheint die Häufigkeit von Gm(a) in Deutschland von Nord nach Süd und von West nach Ost abzunehmen.

Literaturverzeichnis

- Allison, A.C.: Haptoglobins. Proc. Ass. Clin. Biochem., 3/2 31 (1964)
- Allison, A.C.: Identification of human serum proteins binding iron, copper and thyroid hormones by starch-gel electrophoresis. Experientia 15 : 281 (1959).
- Baitsch, H., und Jenssen, W.: Zur Populationsgenetik des Gc-Systems: Allelhäufigkeit in einer Stichprobe bayerischer Blutspender. Anthropol. Anz., 25, 185 (1962)
- Baitsch, H. und Liebrich, K.G.: Die Haptoglobintypen. Methodik ihrer Bestimmung, Blut, VII, 1, 27; daselbst 2, 69 (1961)
- Baitsch, H., L. Schoeller und D.M. Kahlich-Koenner: Frequencies of the haptoglobin serum groups among donors from Austria and Germany. Nature 186, 976-977 (1960)
- Barnicot, N.A., Garlick, J.P. und Roberts, D.F.: Haptoglobin and transferrin inheritance in northern Nigerians. Ann.hum.Gen.(London), 24, 171 (1960)
- Bearn, A.G. und Franklin E.C.: Some genetical implications of physical studies of human haptoglobins. Science, 128, 596 (1958)
- Brandtzaeg, B., Fudenberg, H., und Mohr, J.: The Gm(r) serum group. Acta genet. Basel, 11, 170 (1961)

- Bütler, R.: Über gruppenspezifische Eigenschaften menschlicher Serumproteine. Schweiz. med. Wschr., 91, 1125 (1961)
- Bundschuh, G.: Über ein vereinfachtes Verfahren zur qualitativen Haptoglobinbestimmung aus menschlichen und tierischen Seren. Dtsch.Gesd.wes., 15, 43, 2103 (1960)
- Bundschuh, G., und Falk, H.: Die Wahrscheinlichkeitswerte nach ESSEN-MÖLLER für die Haptoglobinmerkmale mit weiteren Frequenzangaben. Blut. VI, 363 (1960)
- Cleve, H.: Die gruppenspezifischen Komponenten des menschlichen Serums. Dr.A.Hüthig Verlag, Heidelberg 1965
- Cleve, H., und Bearn, A.G.: Studies on the "group specific component" of human serum. Gene frequencies in several populations. Amer.J.Human Genetics, 13, 4, 372 (1961)
- Deicher, H.: Frequenz der Gm-Gruppen in Westdeutschland. Klin. Wschr. 40, 12, 655 (1962)
- Deicher, H., Wendt, G., Theile, U., und Kirchberg, G.: Familienuntersuchungen über die Gamma-Globulin-Gruppen Gm(a), Gm(b), Gm(x) und Gm(r). Acta genet., Basel, 13, 124 (1963)
- Fine, J.M. und Battistini, A.: Etude immunologique des haptoglobines humaines individuelles. Experientia, XVI, 2, 57 (1960)

- Fünfhausen, G.: Die Gm^a-Frequenz in Berlin mit Hinweisen für die Untersuchungstechnik. Vortr.Int.Akad.gerichtl.Med., Wien 1961, V. Congreß 25.5.1961
- Galatius-Jensen, F.: Further investigations of the genetic mechanism of the haptoglobins. Acta genet., 7, 549 (1957)
- Göhler, W.,
Dürwald, W., und
Hunger, H.: Gm-Frequenzen und Verwertbarkeit des Gm-Systems in Paternitätsgutachten. Dtsch.Zschr.gerichtl.Med., 53, 122 (1963)
- Grubb, R.: Agglutination of erythrocytes coated with "incomplete" anti-Rh by certain rheumatoid arthritic sera and some other sera. The existence of human serum groups. Acta path.microbiol. Scand., 39, 195 (1956)
- Grubb, R., und
Laurell, A.B.: Hereditary serological human serum groups. Acta path. microbiol. Scand., 39, 390 (1956)
- Harboe, M.: A new haemagglutinating substance in the Gm system, anti-Gm. Nature, 183, 1468 (1959)
- Harboe, M., und
Lundevall, J.: A new type in the Gm system. Acta path. microbiol. Scand., 45, 4, 357 (1959)
- Heide, K.: Die Immunglobuline des menschlichen Serums. "Die gelben Hefte", 9, 321 (1965)

- Heifer, U.: Untersuchungen über die gruppen-spezifischen Komponenten (Gc) von HIRSCHFELD. Münch.med.Wschr., 106, 3, 108 (1964)
- Hirschfeld, J.: A simple method of determining haptoglobin groups in human sera by means of agar-gel electrophoresis. Acta path. microbiol.Scand., 47, 2, 169 (1959)
- Hirschfeld, J.: Immune-electrophoretic demonstration of qualitative differences in human sera and their relation to the haptoglobins. Acta path.microbiol.Scand., 47,2, 160 (1959)
- Hirschfeld, J.: Agar-gel electrophoretic demonstration of individual variations in electrophoretic position of an indoxyl-acetate splitting component in the α_2 -globulin region of normal human sera. Nature, 186, 321 (1960)
- Hirschfeld, J.: Characterization of precipitating components in normal human sera obtained by an immuno-electrophoretic technique. Acta path. microbiol. Scand., 49, 255 (1960)
- Hirschfeld, J.: Immuno-electrophoretic differentiation of haptoglobins from another group-specific inheritable system in normal human sera. Nature, 187, 126 (1960)

- Hirschfeld, J.: Variations in electrophoretic position of haptoglobin mixtures in agar-gel electrophoresis. *Nature*, 186, 894 (1960)
- Hirschfeld, J.: Group-specific differences in human sera demonstrated with immuno-electrophoresis. *Acta path. microbiol. Scand.*, 51, 305 (1961)
- Hirschfeld, J.: Serumpolymorphisms in humans and monkey (*Macaca irus*) demonstrated by immunoelectrophoresis. *Proc. VIIIth. Congr. Europ. Soc. Haematol., Wien* 1961, Nr. 174
- Hirschfeld, J.: The Gc-system. *Prog. Allergy*, 6, 155 (1962)
- Hirschfeld, J.;
Jonsson, B., und
Rasmuson, M.: Inheritance of a group-specific system demonstrated in normal human sera by means of an immuno-electrophoretic technique. *Nature* 185, 4717, 931 (1960)
- Jayle, M.F.,
Boussier, G., und
Badin, J.: Electrophorese de l'haptoglobine et de son complexe hémoglobinique. *Bull. Soc.chim.biol.*, 34, 1063 (1952)
- Jenssen, W.: Untersuchungen zur Genetik der gruppenspezifischen Komponente (Gc). *Naturwiss.Diss., München* 1962
- Klein, H., und
Klose, I.: Eine weitere Serumgruppe. *Klin:Wschr.*, 41, 954 (1963)
- Klein, H., und
Knüchel, F.: Papierelektrophoretische Bestimmung der Haptoblobingruppen. *Dtsch.Zschr. gerichtl.Med.*, 50, 278 (1960)

- Klose, I.: Herstellung der Kartoffelstärke zur Haptoglobinbestimmung. Dtsch. Zschr. gerichtl. Med., 55, 2, 61 (1964)
- Klose, I., und Bodem, U.: Frequenzen- und Familien-Untersuchungen über die Eigenschaft Gm^F. Dtsch. Zschr. gerichtl. Med., 54, 316 (1963)
- Kluge, A. und Krah, E.: Serumeiweißgruppe Gm(a). Frequenzuntersuchungen an 1100 Seren aus dem Raum Heidelberg. Klin. Wschr., 40, 1, 57 (1962)
- Kluthe, R., Heimpel, H., und Schubothe, H.: Die Bedeutung der quantitativen Haptoglobinbestimmung in der Diagnostik haemolytischer Erkrankungen. Dtsch. med. Wschr., 16, 785 (1964)
- Kronvall, G.: Gm(f) activity of human gamma globulin fragments. Vox Sanguinis, 10, 303 (1965)
- Lange, V., und Schmitt, J.: Das Serumeiweißbild der Primaten unter besonderer Berücksichtigung der Haptoglobine und Transferrine. Fol. primat., 1, 208 (1963)
- Laurell, C.B.: Purification and properties of different haptoglobins. Clin. chim. Acta, 4, 79, (1959)
- Lawler, S.: Genetical studies of the Gm groups in human serum. J. Immunol., 3, 90 (1960)
- Mäkelä, O., Eriksson, A.W., und Lehtovaara, R.: On the inheritance of the haptoglobin serum groups. Acta genet., 9, 2, 149 (1959)

- Mollison, Th.: Die epigenetische Entwicklung des
Arteiweißes in der Ontogenie.
Anthrop. Anz., 15, 205 (1939)
- Mollison, Th.: Der Aufbau des Arteiweißes in der
Stammesgeschichte und Einzelent-
wicklung. Scientia, 35, 154 (1941)
- Poulik, M.D.: Heterogeneity of the L (B) chains
of gamma-globulins. Nature, 202,
1174 (1964)
- Prokop, O., und
Bundschuh, G.: Bedeutung und Technik der menschli-
chen Haptoglobine und Gm-Gruppen.
W. de Gruyter, Berlin 1963
- Prokop, O.,
Bundschuh, G., und
Falk, H.: Neue Ergebnisse auf dem Gebiet der
Haptoglobine. Vortr. Tagg. Dtsch.
Ges. gerichtl. Medizin, Graz 1960.
Tagg. Ber. in Dtsch. Zschr. gerichtl.
Med., 51, 3, 480 (1961)
- Prokop, O.,
Fünfhausen, G., und
Rackwitz, A.: Familienuntersuchungen über die Ver-
erbung von Gm^a mit Haptoglobindaten.
Blut, VII, 301 (1961)
- Prokop, O., und
Ishiyama, I.: Die Frequenz von Inv(1) in der Ber-
liner Bevölkerung. Acta biol. med.
germ., 16, 452 (1966)
- Rasch, L.: Lehrbuch der Blutgruppenkunde.
De Gruyter & Co., Berlin 1954
- Ritter, H., und
Drescher, K.H.: Bestimmungstechnik der Gammaglobulin-
Polymorphismen Gm und InV. Ärzt. La-
borat., 10, 3, 88 (1964)

- Ritter, H.,
 Ropartz, C.,
 Baitsch, H.,
 Rousseau, P.-Y.,
 Rivat, L., und
 Remy, K.: Zur Formalgenetik des Gammaglobulin-Polymorphismus Gm (Merkmale Gm(a), Gm(b), (Gm(e))); Untersuchungen an 387 Familien.
 Acta genet. (Basel), 14, 4 (1964)
- Ritter, H.,
 Ropartz, C.,
 Rousseau, P.-Y.,
 Rivat, L., und
 Bähr, M.-L.: Zur Formalgenetik und Populationsgenetik des Gammaglobulin-Polymorphismus InV (Merkmale InV(1) und InV(a)).
 Acta genet. Basel, 14, 15 (1964)
- Ropartz, C., Rivat, L.,
 Rousseau, P.-Y.,
 Baitsch, H., und
 van Loghem, J.: Les systèmes Gm et Inv en Europe.
 Acta genet. (Basel),
 13, 109 (1963)
- Schlesinger, D.,
 Vogt, A., und
 Prokop, O.: Die Methodik der Gc-Bestimmung.
 Dtsch. Gesd. wes.,
 18, 8, 332 (1963)
- Schultze, H.E., Biel, H.,
 Haupt, H., und
 Heide, K.: Über die Gc-Komponenten von HIRSCHFELD. II.: Darstellung und Eigenschaften. Naturwiss., 49, 5, 108 (1962)
- Schwarzfischer, F.: Die regionalen Unterschiede der Blutgruppenfrequenz in Schwaben und Oberbayern. Ber. 6. Tg. Dtsch. Ges. Anthrop. 1958, Musterschmidt, Göttingen.
- Schwarzfischer, F.: Populationsgenetische Untersuchungen zur Frage regionaler Unterschiede in der Verteilung der Blutgruppen A B O in Südbayern. Naturwiss. Diss. München 1959.

- Schwarzfischer, F.: Untersuchungen der Sero-Anthropologie Südbayerns. Habilitationsschrift zur Erlangung der *venia legendi* in der Naturwiss.Fak. München 1960.
- Schwarzfischer, F. und Baitsch, H.: Zur Biometrie und geographischen Verteilung der Leistenzahlen in den Interdigitalfeldern der Handfläche. *Homo* 10 : 226 (1960).
- Serfas, O.: Die Haptoglobine. Forschungen und Fortschritte, 34, 327 (1960)
- Serfas, O., und Schubert, G.: Zur Haptoglobinverteilung im Raume Berlin. Blut, VI, 304 (1960)
- Smithies, O., und Walker, N.F.: Genetical control of some serum proteins in normal human serum. *Nature*, 176, 1265 (1955)
- Steinberg, A.G., Stauffer, R., und Fudenberg, H.: Distribution of Gm^a und Gm-like among Javanese, Djuka Negroes, and Oyana and Carib Indians. *Nature*, 4709, 185, 324 (1960)
- Stürner, K.H., und Christen, H.: Die Verteilung der Haptoglobintypen in Schleswig-Holstein. Schleswig-Holsteinisches Ärzteblatt, 14, 11, 384 (1961)
- Thomas, K., und Kampf, G.: Haptoglobine und ihre Verteilung in Dresden und Umgebung. *Dtsch. Gesd. wes.*, 15, 2227 (1960)
- Tuttle, A.H.: Demonstration of a hemoglobine reactive substance in human serum. *Science*. 121, 701 (1955)

- Walter, H.,
Bernhard, W., und
Heyde, G.:
Beitrag zur formalen Genetik der
Hp- und Gc-Faktoren: Untersuchungen
an 56 Familien mit 182 Kindern.
Zschr. menschl. Vererb.-Konstit.lehre,
37, 118 (1963)
- Wichmann, D., und
Schleyer, F.:
Untersuchungen über die Häufigkeit
der Haptoglobintypen in Nordrhein-
Westfalen und ihre forensische Ver-
wertbarkeit. Zschr. Immunit.forsch.
121, 196 (1961).

Herrn Prof. Dr. Dr. F. Schwarzfischer danke ich
herzlich für die Überlassung des Dissertationsthemas
und seiner freundlichen Unterstützung.

L e b e n s l a u f

Am 29. 10. 1943 wurde ich als zweites Kind des Cellisten Wilhelm Thiess und seiner Ehefrau Zahnärztin Wilhelmine, geb. Mergler, in Hermannstadt/Siebenbürgen geboren.

1950 trat ich in Hermannstadt in die Volksschule ein. Ab 1957 besuchte ich das Gymnasium und legte 1961 die Reifeprüfung ab.

Im Jahre 1962 übersiedelten meine Eltern und ich in die Bundesrepublik und wohnen seit dem Zeitpunkt in München.

Ich besuchte anschließend den Lehrgang für Rücksiedlerabiturienten in Würzburg. Im Herbst 1963 immatrikulierte ich mich an der Ludwig Maximilians Universität München und begann das Studium der Zahnheilkunde.

